Milrinon Labatec® i.v.

Composition

Principe actif: Milrinonum.

Excipients: Acidum lacticum, Glucosum, Aqua ad iniectabilia.

La solution est ajustée avec de l'acide lactique ou du NaOH à un pH de 3,2–4,0.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 flacon perforable contient 10 mL de solution = 10 mg de Milrinon (1mg/mL).

Indications/Possibilités d'emploi

Milrinon Labatec est indiqué pour le traitement i.v. à court terme de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients présentant des flutters ou
des fibrillations auriculaires, une digitalisation, avant le traitement par Milrinon Labatec, devrait avoir lieu (voir «Mises en garde et précautions»).

Posologie/Mode d'emploi

La dose initiale est administrée en injection bolus i.v. lente. Elle est suivie d'une dose d'entretien administrée en perfusion continue.

Dose initiale

50 µg/kg à injecter par voie i.v., lentement en 10 minutes environ.

Dose d'entretien

Sous forme de perfusion i.v. continue	Dose totale quotidienne (en 24 h)	Vitesse de perfusion
Minimale	0,60 mg/kg	0,375 µg/kg/min.
Moyenne	0,77 mg/kg	0,500 µg/kg/min.
Maximale	1,13 mg/kg	0,750 µg/kg/min.

La dose d'entretien peut être ajustée en fonction de la réponse hémodynamique. Elle ne devrait toutefois pas être supérieure à
1,13 mg/kg/jour. La durée du traitement dépend de la réponse thérapeutique du patient. Le tableau suivant facilitera le calcul de
la posologie pour la perfusion i.v. de Milrinon Labatec dans le traitement d'entretien:

Taux de perfusion pour les solutés dosés à 100 µg/ml, 150 µg/ml et 200 µg/ml de Milrinon Labatec

Dose	**Taux de perfusion**		
	Soluté dosé à 100 µg/ml*	Soluté dosé à 150 µg/ml* *	Soluté dosé à 200 µg/ml+
µg/kg/min	ml/kg/h	ml/kg/h	ml/kg/h
0,375	0.22	0,15	0,11
0,400	0,24	0,16	0,12
0,500	0,30	0,20	0,15
0,600	0,36	0,24	0,18
0,700	0,42	0,28	0,21
0,750	0,45	0,30	0,22

Pour calculer le volume à perfuser par heure, il faut multiplier le taux de perfusion par le poids du patient.

* Pour préparer la solution dosée à 100 µg/ml, ajouter 20 ml de Milrinon Labatec à 180 ml de diluant.

** Pour préparer la solution dosée à 150 µg/ml, ajouter 20 ml de Milrinon Labatec à 113 ml de diluant.

+ Pour préparer la solution dosée à 200 µg/ml, ajouter 20 ml de Milrinon Labatec à 80 ml de diluant.

Les solutions à 0,45% de NaCl, 0,9% de NaCl et 5% de dextrose sont des diluants adéquats.

Instructions spéciales pour le dosage

Gériatrie

Il n'y a pas de posologie particulière pour les patients âgés, pour autant qu'une insuffisance rénale n'ait pas été décelée (voir ci-après).

Dans ce contexte, il faut prendre en considération la diminution de la clairance de la créatinine intervenant chez les sujets âgés dont la fonction rénale est intacte.

Insuffisance rénale

Chez les patients avec une insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30 ml/min), on a constaté une prolongation significative de la demi-vie d'élimination de Milrinon Labatec. Chez ces derniers, une réduction du taux de perfusion peut, par conséquent, être nécessaire.
Le tableau ci-après indique les taux de perfusion recommandés en cas d'insuffisance rénale:

Clearance de la créatinine	Taux de perfusion
5 ml/min./1,73 m²	0,20 µg/kg/min.
10 ml/min./1,73 m²	0,23 µg/kg/min.
20 ml/min./1,73 m²	0,28 µg/kg/min.
30 ml/min./1,73 m²	0,33 µg/kg/min.
40 ml/min./1,73 m²	0,38 µg/kg/min.
50 ml/min./1,73 m²	0,43 µg/kg/min.

On ne dispose pas, à ce jour, d'expériences cliniques chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr <20 ml/min).

Pédiatrie

L'efficacité et la tolérance de Milrinon Labatec n'ont pas été étudiées chez les enfants.

Contre-indications

Hypersensibilité par rapport au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.
Chez les patients présentant une sténose sévère de l'aorte ou pulmonaire ou une sténose sous-aortique hypertrophique, Milrinon Labatec ne devrait pas être utilisé à la place d'une intervention chirurgicale pour supprimer l'obstruction. Comme d'autres médicaments inotropes, Milrinon Labatec peut aggraver l'entravement de l'éjection dû à une sténose sous-aortique hypertrophique.
Milrinon Labatec est contre-indiqué chez les patients qui ont eu une réaction allergique à la Milrinon.

Mises en garde et précautions

Durant le traitement par Milrinon Labatec des arythmies supra-ventriculaires et ventriculaires ont été observées chez une population à haut risque. Chez quelques patients, Milrinon Labatec a entraîné une augmentation des excitations ventriculaires ectopiques, y compris des tachycardies ventriculaires non persistantes. Le risque

d'arythmies, lors d'insuffisance cardiaque congestive, peut être aggravé par un grand nombre de médicaments, seuls ou combinés. Par conséquent, les patients traités par Milrinon Labatec i.v. doivent être
surveillés étroitement durant la perfusion.

Milrinon Labatec diminue légèrement le temps de conduction du noeud AV, ce qui peut conduire à une réponse ventriculaire augmentée chez les patients avec flutters ou fibrillations auriculaires. Dans ce cas, l'administration préalable d'un traitement par les glucosides cardiotoniques ou d'autres médicaments prolongeant le temps de conduction du noeud AV doit être prise en considération.

Lorsqu'un traitement intensif antérieur par des diurétiques est soupçonné d'avoir entraîné une baisse significative de la pression de remplissage cardiaque, Milrinon Labatec doit être administré avec précaution et un contrôle de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque ainsi que de la symptomatologie clinique s'impose.

Chez les patients présentant une diminution excessive de la tension artérielle lors d'un traitement par Milrinon Labatec, il convient de stopper la perfusion jusqu'au retour à la normale et de poursuivre ensuite le traitement à une vitesse de perfusion abaissée.

Des altérations de l'équilibre hydro-électrolytique ainsi que de la fonction rénale doivent être étroitement surveillées au cours d'un traitement par Milrinon Labatec. Par suite de l'augmentation de la diurèse due à une amélioration du débit cardiaque, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose du diurétique. La perte de potassium consécutive à une diurèse excessive est susceptible de prédisposer les patients digitalisés à des arythmies. Par conséquent, l'hypokaliémie devra être corrigée, avant ou pendant le traitement par Milrinon Labatec, par une supplémentation en potassium.

L'utilisation d'agents inotropes tels que la Milrinon durant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde peut conduire à une augmentation indésirable de la consommation d'oxygène myocardique (MVO2).

Bien que la Milrinon n'ait pas augmenté la MVO2 chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique,

l'utilisation de Milrinon Labatec durant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde doit être entreprise avec prudence.

Des contrôles de la formule sanguine sont nécessaires lors de thrombocytopénie (<100 000/ml).
Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale grave (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Il n'existe pas d'essais contrôlés avec perfusions de Milrinon durant plus de 48 heures. Des cas de réactions au site de perfusion lors d'un traitement i.v. par Milrinon ont été rapportés (voir aussi «Effets indésirables»). C'est pourquoi la perfusion doit être surveillée avec soin.

Interactions

(Voir «Remarques particulières/Incompatibilités»).

On n'a constaté, à ce jour, aucune interaction chez des patients recevant simultanément Milrinon Labatec et d'autres médicaments, tels que: digitaliques, lidocaïne, quinidine, hydralazine, prazosine, dinitrate d'isosorbide, nitroglycérine, chlortalidone, furosémide, hydrochlorothiazide, spironolactone, captopril, héparine, warfarine, diazépam, insuline et potassium.

Grossesse/Allaitement

Des études chez la femme ou chez l'animal ne sont pas disponibles. Dans ces conditions, le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le foetus.

Etant donné que l'on ne dispose pas d'une expérience suffisante effectuée durant la grossesse, l'administration de Milrinon Labatec à une patiente enceinte demande une indication impérative. Des essais appropriés sur deux espèces d'animaux et trois générations n'ont, toutefois, décelé aucun effet tératogène du médicament. On ignore encore si le médicament passe dans le lait maternel.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Effets indésirables

Ils sont classés par organe et par groupe de fréquence en utilisant la convention suivante: très fréquents:(>1/10); fréquents
(≥1/100, <1/10); occasionnels (≥1/1000, <1/100); rares (≥1/10'000, <1/1000); très rares (<1/10'000).

Troubles hématologiques

Occasionnels: thrombocytopénie.

Troubles métaboliques

Occasionnels: hypokaliémie.

Troubles du système nerveux

Fréquents: maux de tête, généralement faibles ou modérés.

Occasionnels: tremblements.

Troubles cardiovasculaires

Fréquents: activité ectopique ventriculaire, tachycardie ventriculaire soutenue ou non-soutenue, arythmies supra-ventriculaires, hypotension, douleurs angineuses/thoraciques.

Occasionnels: fibrillation ventriculaire.

Très rares: «torsades de pointe».

L'incidence des troubles du rythmes supra-ventriculaires ou ventriculaires n'était ni fonction de la dose, ni du taux plasmatique de la Milrinon.
Les arythmies constituant un risque vital sont rares et, si elles surviennent, elles sont souvent associées à certains facteurs sous-jacents, tels qu'arythmies préexistantes, anomalies métaboliques (p.ex. hypokaliémie), digoxinémie anormale et introduction de cathéter.

Troubles respiratoires

Très rares: bronchospasmes.

Troubles hépatiques

Occasionnels: tests de la fonction hépatique anormaux.

Troubles de la peau

Très rares: réactions cutanées, tels que rashs.

Troubles généraux

Des réactions au site de perfusion ont été rarement rapportées.

Très rares: choc anaphylactique.

Surdosage

Des doses excessives de Milrinon Labatec peuvent susciter une chute de pression artérielle, secondaire à l'effet vasodilatateur produit et une arythmie cardiaque. Dans ce cas, il est nécessaire d'interrompre le traitement jusqu'à stabilisation de la pression artérielle.

En l'absence d'un antidote spécifique à Milrinon Labatec, on prendra des mesures générales pour assister la circulation.

Propriétés/Effets

Code-ATC: C01CE02

La Milrinon exerce, par inhibition de la phosphodiestérase III, une action inotrope positive et un effet vasodilatateur. Des résultats expérimentaux tendent à démontrer que la Milrinon augmente le flux intracellulaire du calcium. La structure chimique et le mode d'action de la Milrinon diffèrent de ceux des catécholamines et des glucosides digitaliques. Il n'est ni un agoniste bêta-adrénergique ni un inhibiteur de la Na+- K+- ATPase comme les digitaliques.

Pharmacocinétique

Absorption

Après injection i.v. de 12,5 à 125 µg/kg chez des insuffisants cardiaques, le volume de distribution était de 0,38 l/kg, la demi-vie d'élimination moyenne de 2,3 h et la clairance de 0,13 l/kg/h.

Distribution

Après perfusion i.v. continue de 0,2–0,7 µg/kg/min, on a observé un volume de distribution d'environ 0,45 l/kg, une demi-vie d'élimination de 2,4 h et une clairance de 0,14 l/kg/h. Ces paramètres pharmacocinétiques ne varièrent pas en fonction de la dose, alors que la surface sous la courbe de concentration plasmatique/temps était proportionnelle, après les injections, à la dose appliquée. La fixation aux protéines plasmatiques était de l'ordre de 90%.

Elimination

La Milrinon marquée radioactivement est, chez l'homme, principalement éliminée par voie urinaire. On n'en a observé qu'une quantité infime dans les selles. La Milrinon se retrouve sous forme inchangée (83%) ou sous forme d'O-glucuronide (12%), un métabolite inactif. L'élimination est rapide: après 2 heures 60%, après 8 heures 90% environ de la dose se retrouvent dans les urines. La clearance rénale de la Milrinon chez l'homme est approximativement de 0,3 l/min et celle de ses métabolites est légèrement supérieure, ce qui suggère une sécrétion active.

Concentrations plasmatiques optimales

Après une perfusion d'entretien constante de 0,5 µg/kg/min, durant 6–12 heures, la concentration plasmatique au steady-state était de 200 ng/ml. Les meilleurs effets sur le débit cardiaque et la pression capillaire pulmonaire ont été obtenus avec des concentrations de Milrinon allant de 150–250 ng/ml.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Chez des patients avec insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30 ml/min) la demi-vie d'élimination de la Milrinon est prolongée de manière significative. Milrinon Labatec doit donc être administré à dose réduite chez ces patients (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Données précliniques

Toxicité subchronique et chronique

L'administration orale et intraveineuse de Milrinon à des rats, chiens et singes à doses thérapeutiques ou juste au-dessus de celles-ci a entraîné des dégénérescences myocardiques, des fibroses et des saignements subendocardiques, notamment dans la région des muscles papillaires du ventricule gauche. Des lésions coronaires

caractérisées par un oedème périartériel et de l'inflammation n'ont été observées que chez les chiens.

Aspect cancérigène

Des essais à long terme sur rats et souris n'ont décelé aucun potentiel tumorigène. Des hémorragies endocardiques, ainsi que des nécroses et fibroses myocardiques se sont produites chez les rats. Chez les souris, des dégénérescences et fibroses myocardiques ont été observées aux doses les plus élevées.

Des nécroses et ulcères ont été constatés dans l'estomac de souris.

Mutagénicité

Un examen exhaustif de la mutagénicité, *in vitro* et *in vivo*, s'est révélé négatif.

Toxicologie de la fertilité/reproduction

A des doses orales allant jusqu'à 40 fois les doses usuelles utilisées en thérapeutique humaine, la Milrinon n'a exercé aucune influence sur la fertilité de rats mâles et femelles. Les études de toxicologie de la reproduction sur les rats et les lapins n'ont fourni aucun indice d'effet tératogène à doses atteignant 10 fois (orales) et 2,5 fois (i.v.) les doses usuelles utilisées en thérapeutique humaine. Une étude sur 3 générations (générations P, F1 et F2) de rats recevant de la Milrinon orale n'a mis en évidence aucun effet, même aux doses d'un facteur 40 fois supérieur aux doses usuelles utilisées en thérapeutique humaine, sur l'évolution et la
faculté de reproduction des mères comme de leur descendance.

Passage placentaire

Après administration orale de Milrinon radiomarquée, la radioactivité s'est trouvée en plus faible concentration dans les fèces que dans le placenta.

Dose embryonale/foetale par rapport à la concentration sérique maternelle

Aucune étude quantitative n'a été réalisée jusqu'ici pour doser la concentration de Milrinon chez le foetus en relation avec la concentration sérique chez la mère.

Remarques particulières

Incompatibilités

Le furosémide ou le bumétamide ne doivent pas être administrés simultanément avec la Milrinon par un cathéter à une seule voie. Ces substances présentent une incompatibilité chimique et forment un précipité.

Milrinon Labatec ne doit pas être dilué dans une perfusion intraveineuse de bicarbonate de sodium.

Stabilité

Conserver le médicament au-dessous de 25 °C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Les dilutions préparées, conservées à température ambiante (15 à 25 °C), doivent être administrées dans un délai de 24 heures.

Les flacons perforables doivent être jetés en présence d'un précipité ou d'une coloration.

Ce médicament ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur l'emballage et les flacons perforables avec la mention «EXP».

Numéro d'autorisation

59467 (Swissmedic).

Présentation

Milrinon Labatec® i.v., solution injectable à 10 mg – 10 mL : flacons perforables 10 [B].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Août 2009.